

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

XVIII. СИНТЕЗ НОВЫХ 1-ЦИКЛОГЕКСЕНИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО- β -КАРБОЛИНОВ

С. А. ПОГОСЯН, Л. Л. ОГАНЕСЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ и И. С. САРКИСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минцовой
АН Армянской ССР, Ереван

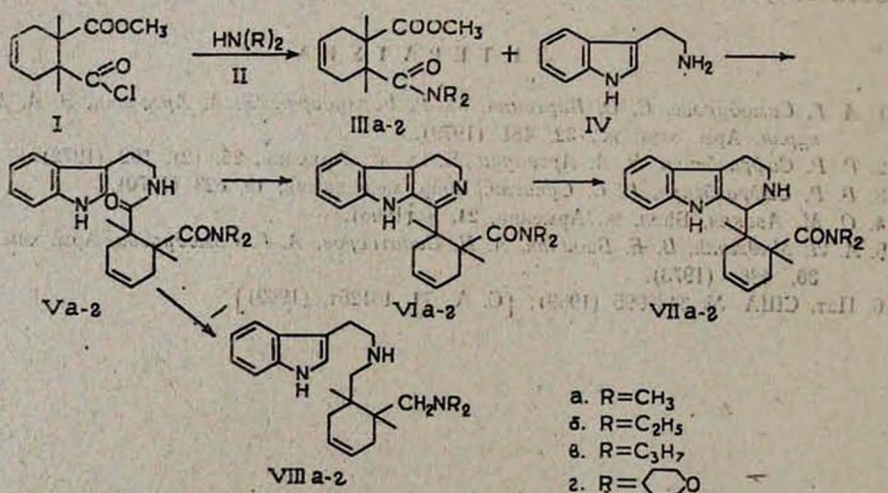
Поступило 26 VII 1983

Циклизацией диамидов V получены производные дигидрокарболинов, переведенные в соответствующие β -карболины VII, имеющие амидную группу в циклогексеновом кольце. Получены также нециклические аналоги—диамины VIII.

Табл. 5, библи. ссылок 3.

О биологических свойствах β -карболинов с циклогексановыми заместителями в первом положении почти ничего не известно. Нами уже сообщалось о синтезе β -карболинов, содержащих сложноэфирную группу у циклогексенового кольца и их превращении в пентациклические нохимбиноиды [1]. Представлялось интересным заменить сложноэфирную группу на амидную, а также перейти к соответствующим аминам.

При взаимодействии вторичных аминов II с хлорангидридом монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты в присутствии пиридина образуются амиды III, представляющие собой аморфные вещества и при перегонке изомеризующиеся частично в *транс*-амиды. Амиды III конденсированы с триптамином при 180—200°. В ИК спектрах образовавшихся диамидов V обнаружены два пика, характерные для двух амидных карбониллов с интервалом от 60 до 75 см^{-1} , один из которых сохраняется в соединении VI после циклизации диамидов V.



Циклизация диамидов V в β -дегидрокарболины VI проведена по Бишлеру-Напиральскому. Восстановлением гидрохлоридов VI избытком боргидрида натрия синтезированы тетрагидро- β -карболины VII, в ИК спектрах которых отсутствуют полосы поглощения $C=N$. Восстановлением диамидов V алюмогидридом лития (АГЛ) получены диамины VIII, родственные по своему строению некоторым биогенным аминам индольного ряда [2, 3]. Строение полученных соединений доказано ИК и ЯМР спектрами, а чистота проверена на пластинках силуфола и окиси алюминия.

Изучена психотропная активность 1-циклогексенил- β -карболинов в экспериментах на беспородных мышах и крысах обоего пола. Соединение VII в ($R = C_3B_7$), введенное крысам в дозах 50 и 100 мг/кг, вызывает повышение тактильной чувствительности, не изменяя существенно температуру и поведение животных. Введенное мышам подкожно в дозе 50 мг/кг за 1 ч до внутрибрюшинной инъекции резерпина (1 мг/кг) соединение противодействует развитию каталептогенного эффекта нейрорептиха. При введении через 18 ч после резерпина VII не влияет на депримирующие эффекты алкалоида. В условиях введения соединений VII а-в и VIII г в дозе 50 мг/кг за 1 ч до комбинации резерпина (1,5 мг/кг) с гексеналом (70 мг/кг) отмечено достоверное укорочение сна ($p < 0,05$). Остальные соединения не оказывают существенного влияния на центральную нервную систему животных.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты в вазелиновом масле на спектрометре UR-20, ПМР спектры—на приборе «Varian T-60», в качестве стандарта применен тетраметилсилан. ТСХ проводилась на пластинках силуфол UV-254 в системе хлороформ—ацетон (9 : 1, А) и на Al_2O_3 (II ст. активности) в системе хлороформ—ацетон (8 : 2, В).

Диалкилами́ды монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (III а-г). К 0,8 моля диалкиламина в 70 мл сухого бензола прибавляют 4 мл пиридина и при охлаждении до 10° добавляют по каплям раствор 0,4 моля хлорангидрида монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты в 50 мл бензола. Смесь оставляют 1 ч при комнатной температуре, далее нагревают 2 ч и после охлаждения добавляют 70 мл воды. Бензольный слой обрабатывают раствором 10% соляной кислоты, водой, 10% раствором едкого натра, водой и высушивают над сернистым натрием. Бензол отгоняют и чистоту остатка проверяют ТСХ (табл. 1).

N-[β -(3-Индолил)этил]-N'-(диалкил)диами́ды Δ^4 -циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (Va-г). Смесь 0,03 моля IIIа-г и 0,03 моля триптамина IV нагревают при 180 — 200° 6 ч. Остаток растворяют в этилацетате, обрабатывают раствором 10% соляной кислоты, водой, 10% раствором едкого натра, водой и сушат над сернистым натрием. Отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из метилового спирта (табл. 2). ПМР спектр, Va, δ , м. д.: 2,25м (CH_2CH_2), 2,80с ($3H, CH_3$), 2,96с ($3H, CH_3$), 5,78м ($3H, =CH$), 6,8—7,6м ($4H, аром.$), 8,15с ($1H, NH$).

Диалкиламиды монометилового эфира Δ^4 -циклогексен-*цис*-1,2-дикарбоновой кислоты (IIIa-г)

Соедине- ние	R ₂	Выход, %	P _f (система А)	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ч. см ⁻¹
				С	Н	N	С	Н	N	
IIIa	(CH ₃) ₂	42	0,48	62,83	8,32	6,51	62,51	8,05	6,63	1660, 1740
IIIб	(C ₂ H ₅) ₂	40	0,51	65,27	8,78	5,94	65,11	8,31	6,20	1660, 1750
IIIв	(C ₃ H ₇) ₂	58	0,7/0,3	68,01	9,19	5,14	78,41	8,95	4,92	1650, 1740
IIIг		59	0,45	61,66	7,50	5,53	61,89	8,06	6,02	1650, 1750

Диалкиламиды 2-[1-(3,4-дигидро- β -карболинил)]- Δ^4 -циклогексен-1-карбоновой кислоты (VIa-г). К смеси 0,01 моля диамида Va-г в 150 мл бензола прибавляют 15,0 г хлорокиси фосфора и кипятят в токе азота 2 ч. Избыток хлорокиси фосфора и бензол отгоняют, остаток разлагают углекислым натрием, экстрагируют бензолом и осаждают гидрохлорид, который отфильтровывают, растворяют в воде, подщелачивают едким натром, экстрагируют этилацетатом и высушивают над сернокислым натрием. После отгонки растворителя (более половины) остаток перегоняют через колонку с окисью алюминия (80 г), отгоняют растворитель и вещество перекристаллизовывают из эфира (табл. 3).

Диалкиламиды 2-[1-(1,2,3,4-тетрагидро- β -карболинил)]- Δ^4 -циклогексен-1-карбоновой кислоты (VIIa-г). К 0,01 моля гидрохлорида VIa-г в 200 мл абс. метилового спирта при охлаждении и перемешивании порциями прибавляют 0,08 моля боргидрида натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Избыток боргидрида натрия разлагают ледяной уксусной кислотой и отгоняют метиловый спирт. Остаток экстрагируют этилацетатом и высушивают над сернокислым натрием. После отгонки растворителя образуются кристаллы, которые перекристаллизовывают из эфира (табл. 4). ПМР спектр, VIIa, δ , м. д.; 2,20м (CH₂ CH₂), 2,80с (3H, CH₃), 290с (3H, CH₃), 5,80м (2H, =CH), 6,8—7,2м (4H, аром.).

N-[(2-Диалкиламинометил- Δ^4 -циклогексенил-1)метил]-N[β -(3-индолил)этил]амины (VIIIa-г). К 3,8 г (0,1 моля) АГЛ в 150 мл абс. эфира прибавляют по каплям раствор 0,01 моля диамида Va-г в 50 мл абс. тетрагидрофурана. Смесь нагревают 18 ч. После обычной обработки вещество растворяют в небольшом количестве этилацетата и очищают через колонку с окисью алюминия (80 г) (табл. 5).

Таблица 2

N-[β-(3-Индолл)этил]-N'-(диалкил)дипамиды Δ⁴-циклогексен-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (Va-г)

Соединение	R ₂	Выход, %	R _f (система А)	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν, см ⁻¹
					С	Н	N	С	Н	N	
Va	(CH ₃) ₂	54	0,78	133—135	70,94	7,06	12,38	70,79	7,37	12,38	1610, 1710, 1780, 3350
Vб	(C ₂ H ₅) ₂	89	0,73	132—134	71,91	8,28	11,15	71,93	7,90	11,45	1640, 1710, 1780, 3350
Vв	(C ₃ H ₇) ₂	85	0,78	142—148	73,01	8,33	10,41	72,91	8,35	10,65	1630, 1700, 1775, 3340
Vг		60	0,76	134—135	69,41	7,05	11,60	69,29	7,08	11,02	1600, 1700, 1780, 3350

Таблица 3

Диалкиламиды 2-[1-(3,4-дигидро-β-карболинил)]-Δ⁴-циклогексен-1-карбоновой кислоты (VIa-г)

Соединение	R ₂	Выход, %	R _f (система В)	Т. пл., °C (гидрохлоридов)	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, ν, см ⁻¹
					С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl	
VIa	(CH ₃) ₂	30	0,78	80—81 (188—189)	74,62	7,00	12,65 11,75*	0,56	74,73	7,21	13,08 11,74	9,92	1620, 1690, 1700, 3390
VIб	(C ₂ H ₅) ₂	57	0,80	106—110 (208—212)	76,42	7,88	12,31 10,89*	9,35	76,64	7,73	12,03 10,89	9,20	1610, 1660, 1710, 3400
VIв	(C ₃ H ₇) ₂	48	0,89	111—112 (166—167)	77,12	7,98	11,04 10,30*	8,33	76,39	8,48	11,14 10,20	8,56	1610, 1670, 1700, 3400
VIг		69	0,76	137—138 (229—230)	72,96	7,28	11,84 9,88*	8,30	72,22	6,68	11,57 10,51	8,87	1620, 1660, 1690, 3390

* Приведены данные гидрохлоридов.

Диалкиламиды 2-[1-(1,2,2,4-тетрагидро- β -карболинил)]- Δ^4 -циклогексен-1-карбоновой кислоты (VIIa-г)

Таблица 4

Соединение	R_2	Выход, %	R_1 (система В)	Т. пл., °С (гидрохлоридов)	Найдено, %				Вычислено, %				ИК спектр, ν , см^{-1}
					С	Н	N	Cl	С	Н	N	Cl	
VIIa	$(\text{CH}_3)_2$	81	0,74	140—141 (190—196)	74,81	7,38	13,08 11,33*	9,81	74,53	7,45	13,04 11,74	9,90	1620, 1690, 3360
VIIб	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	78	0,73	114—115 (260—262)	75,50	7,80	11,48 10,82*	9,15	75,12	8,32	11,95 10,65	9,05	1620, 1700, 3300, 3350
VIIв	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	95	0,77	142—143 (198—199)	75,57	8,50	11,02 10,10*	8,52	75,98	8,70	11,07 10,10	8,20	1610, 1620, 1670, 3350
VIIг		30	0,81	219—220 (235—236)	71,98	6,90	11,82 9,98	8,50	72,32	7,39	11,50 10,46	8,34	1595, 1630, 1710, 3300

* Приведены анализы гидрохлориды.

N'-[(2-Диалкиламинометил- Δ^4 -циклогексенил-1)-метил]-N-[β -(3-индолл)этил]амины (VIIIa-г)

Таблица 5

Соединение	R_2	Выход, %	R_1 (система В)	Т. пл., °С (оксалатов)	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν , см^{-1}
					С	Н	N	С	Н	N	
VIIIa	$(\text{CH}_3)_2$	82	0,7	82—83 (96—99)	77,29	8,96	13,46	77,12	9,38	13,50	1640, 3200, 3300—3420
VIIIб	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	62	0,72/0,36	87—89 (62 с разл.)	78,31	9,62	12,51	77,87	9,88	12,38	1620, 1640, 3200, 3410
VIIIв	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	77	0,54	83—84 (66—67)	79,76	9,84	11,60	79,29	10,08	11,44	1630, 1590, 3200, 3410
VIIIг		85	0,79	120—121 (92 с разл.)	74,54	8,62	12,44	74,78	8,78	11,69	1590, 1650, 3200—3300

XVIII. ՆՈՐ 1-ՑԻԿԼՈՇԵՔՍԵՆԻԼ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈ Զ-ԿԱՐԲՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Հ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ, Լ. Լ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆՏ և Ի. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Կենսաքանական հատկություններն ուսումնասիրելու նպատակով բստ Բիշլեր-Նապլերալսկու ռեակցիայի սինթեզված են մի շարք 2-ցիկլոհեքսենիլ-1,2,3,4-տետրահիդրո-β-կարբոլիններ համապատասխան միջանկյալ դիամիդների ցիկլացումով և նատրիումի բորհիդրիդով վերականգնումով:

Δ¹-ցիկլոհեքսեն-ցիս-1,2-դիկարբոնաթթուների դիալկիլ դիամիդների վերականգնումը լիթիումալյումին հիդրիդով բերել է ինդոլի շարքի ամինների առաջացմանը:

INDOLE DERIVATIVES

XVIII. SYNTHESIS OF NEW 1-CYCLOHEXENYL-β-CARBOLINES

S. H. POGHOSSIAN, L. L. HOVHANNISSIAN, E. M. ARZANUNTS
and I. S. SARKISSIAN

A series of 1-cyclohexenyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolines have been synthesized according to the Bischler-Napieralski reaction by cyclization of the corresponding intermediate diamides and subsequent reduction with sodium borohydride with the purpose of studying their biological properties. Reduction of Δ¹-cyclohexene-*cis*-1,2-bicarboxylic acid dialkyl diamides with lithium aluminum yielded amines of the indole series.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. А. Погосян, А. С. Мелик-Оганджян, Э. В. Казарян, Арм. хим. ж., 37, 453 (1984).
2. J. R. Vane, Brit. J. Pharm. Chemotherapy, 14, 87 (1959).
3. A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, W. Mort, J. Am. Chem. Soc., 80, 2587 (1958).

Армянский химический журнал, т. 37, № 8, стр. 503—508 (1984 г.)

УДК 547833.3+547.59

ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

XXII. СИНТЕЗ 1- и 2-АЛКИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-ИЗОХИНОЛИН-4-СПИРО-4'-ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВ

А. А. АГЕКЯН, Л. Ш. ПИРДЖАНОВ и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 6 VII 1983

Взаимодействием 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-спиро-4'-циклогексанола (I) с хлорангидридами уксусной и пропионовой кислот получены амиды II, восстановленные до соответствующих аминов III. Реакцией Бишлера-Напперальского синтезирован дигидроизохинолин VII, восстановленный до тетрагидроизохинолина VIII.

Библи. ссылок 5.